MONOGRAPHIE DE PRODUIT

ALLEGRA®-D

(chlorhydrate de fexofénadine à 60 mg et chlorhydrate de pseudoéphédrine à 120 mg)

Norme-fabricant

Caplets à libération prolongée

Antagoniste des récepteurs H_1 de l'histamine et amine sympathomimétique

sanofi-aventis Canada Inc.
2150, boul. Saint-Elzéar Ouest
Laval (Québec) H7L 4A8

Date de révision :
5 mars 2010

N° de contrôle de la préparation : 134645

Version s-a 2.0 datée du 5 mars 2010

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

ALLEGRA®-D

(chlorhydrate de fexofénadine à 60 mg et chlorhydrate de pseudoéphédrine à 120 mg)

Caplets à libération prolongée

CLASSIFICATION PHARMACOLOGIQUE

Antagoniste des récepteurs H_1 de l'histamine et amine sympathomimétique

ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Allegra®-D (chlorhydrate de fexofénadine à 60 mg et chlorhydrate de pseudoéphédrine à 120 mg) est un médicament d'association composé d'un antihistaminique non sédatif qui exerce un effet antagoniste sélectif sur les récepteurs H_1 périphériques et d'une amine sympathomimétique oralement active qui exerce un effet décongestionnant sur la muqueuse nasale.

La fexofénadine est le principal métabolite actif de la terfénadine produit par les organismes humain et animal. L'emploi du chlorhydrate de fexofénadine entraîne l'inhibition de l'intradermo-réaction provoquée par l'histamine. L'effet antihistaminique de ce produit commence à se faire sentir dans l'heure suivant la prise orale de 1 ou de 2 doses quotidiennes, pour atteindre un maximum 2 à 3 heures plus tard et durer au moins 12 heures. On n'a observé aucun signe d'épuisement de l'effet après un traitement continu de 28 jours.

Le chlorhydrate de pseudoéphédrine est une amine sympathomimétique oralement active qui exerce un effet décongestionnant sur la muqueuse nasale. Il est reconnu comme un agent efficace pour soulager la congestion nasale attribuable à la rhinite allergique.

Lors d'essais à double insu, avec randomisation et témoins placebo, l'administration de doses biquotidiennes de 60 mg de fexofénadine s'est révélée efficace pour soulager les symptômes de la rhinite allergique saisonnière (allergies aux pollens des arbres et des graminées au printemps ou au pollen de l'herbe à poux à l'automne). Ces symptômes comprennent les éternuements, la rhinorrhée, la démangeaison du nez, du palais, de la gorge et des yeux, la rougeur oculaire et le larmoiement.

Dans un essai d'innocuité et d'efficacité réalisé en parallèle, à double insu et avec randomisation, l'administration biquotidienne de 60 mg de chlorhydrate de fexofénadine et de 120 mg de pseudoéphédrine en association s'est révélée plus efficace que l'administration du décongestionnant seul (pseudoéphédrine, 120 mg, 2 fois par jour) pour soulager les symptômes attribuables à la libération d'histamine dans la rhinite allergique saisonnière et plus efficace que l'administration de l'antihistaminique seul (fexofénadine, 60 mg, 2 fois par jour) pour soulager les autres symptômes, non attribuables à la libération d'histamine, dans la rhinite allergique saisonnière. En outre, on a noté une plus grande amélioration dans la capacité de vaquer aux activités quotidiennes de même que dans la productivité au travail avec le médicament d'association qu'avec chacun de ses composants administrés séparément. On n'a observé aucune différence statistiquement significative quant à l'efficacité du traitement dans les sous-groupes de participants répartis suivant l'âge, le sexe, l'appartenance raciale ou le poids corporel.

Pharmacocinétique et métabolisme

Association de chlorhydrate de fexofénadine et de chlorhydrate de pseudoéphédrine

Le chlorhydrate de fexofénadine a été rapidement absorbé consécutivement à la prise de doses multiples du caplet d'association renfermant 60 mg de chlorhydrate de fexofénadine et 120 mg de chlorhydrate de pseudoéphédrine à des volontaires sains. La concentration plasmatique maximale (C_{max}) moyenne de fexofénadine a été de 233 ng/mL et le délai d'obtention de la concentration plasmatique maximale (T_{max}) s'est établi à 2,1 heures. Durant le même essai, la C_{max} moyenne du chlorhydrate de pseudoéphédrine a été de 405 ng/mL avec un T_{max} de 4,8 heures.

L'administration concomitante d'ALLEGRA-D et d'un repas à forte teneur lipidique a diminué la biodisponibilité de la fexofénadine. On n'a toutefois noté aucune incidence sur la vitesse ou le degré d'absorption de la pseudoéphédrine. Il est recommandé de prendre ALLEGRA-D à jeun.

Chlorhydrate de fexofénadine

Pris par voie orale, le chlorhydrate de fexofénadine est rapidement absorbé. La pharmacocinétique du chlorhydrate de fexofénadine pris en doses uniques ou multiples allant de 20 à 120 mg est linéaire. Le T_{max} consécutif à la prise orale d'une dose unique de 60 mg s'établit à environ 2,6 heures et la C_{max} est d'environ 209 ng/mL.

À la suite de l'administration par voie orale d'une dose unique de 60 mg, 80 % de la dose totale de chlorhydrate de fexofénadine est récupérée dans les fèces et 11 %, dans l'urine. La demi-vie d'élimination apparente de la fexofénadine consécutive à la prise de doses répétées se situe entre 11 et 16 heures. Les paramètres pharmacocinétiques observés après l'administration de doses biquotidiennes de 60 mg dans des conditions réalisant l'état d'équilibre sont les suivants : $ASC_{(0 \text{ à } 12 \text{ h})}$ à l'état d'équilibre = 1 367 ng/mL·h, C_{max} = 299 ng/mL, C_{min} = 29 ng/mL, T_{max} = 1 h.

La pharmacocinétique du chlorhydrate de fexofénadine se révèle semblable chez les patients atteints de rhinite allergique saisonnière et les personnes en bonne santé. En outre, la concentration plasmatique maximale de fexofénadine est semblable chez l'adolescent (de 12 à 16 ans) et chez l'adulte.

Pseudoéphédrine

La demi-vie d'élimination du chlorhydrate de pseudoéphédrine se situe entre 4 et 8 heures et dépend du pH de l'urine. On observe une demi-vie d'élimination plus courte lorsque le pH de l'urine est inférieur à 6 et, éventuellement, une demi-vie plus longue lorsqu'il est supérieur à 8. Une proportion d'environ 43 % à 96 % de la dose administrée est récupérée dans l'urine sous forme inchangée; la quantité résiduelle semble être métabolisée dans le foie.

Populations particulières

On ne dispose d'aucune donnée sur la pharmacocinétique d'ALLEGRA-D dans les populations particulières. Les renseignements suivants portent sur les paramètres pharmacocinétiques observés dans ces populations après la prise orale d'une dose unique de 80 mg de chlorhydrate de fexofénadine. On a comparé ces paramètres avec ceux obtenus chez des sujets sains lors d'un essai distinct réalisé selon un plan semblable. Alors que le poids corporel des sujets étaient relativement le même dans les groupes de traitement, les patients appartenant aux populations particulières étaient

plus âgés que les volontaires sains. Par conséquent, un effet lié à l'âge pourrait contredire les différences dans les valeurs pharmacocinétiques observées.

Insuffisance rénale : Après la prise orale d'une dose unique de 80 mg, on a observé une diminution respective de la clairance rénale à 68 %, 15 % et 3 % par rapport à la valeur témoin (3,63 L/h) chez les patients atteints d'une insuffisance légère ou modérée (clairance de la créatinine de 41 à 80 mL/min; n = 9), chez ceux qui présentaient une insuffisance modérée ou grave (clairance de la créatinine de 11 à 40 mL/min; n = 10), de même que chez les patients dialysés (clairance de la créatinine < 10 mL/min; n = 10). L'$ASC_{0-\infty}$ et la C_{max} correspondantes ont augmenté respectivement de 80 %, 154 % et 88 % (valeur témoin = 1 788,1 ng/mL·h), et de 58 %, 78 % et 54 % (valeur témoin = 248,7 ng/mL). On a noté un allongement de la demi-vie de 13,7 h à 22,8, 24,8 et 18,9 h, respectivement.

Insuffisance hépatique : Les paramètres pharmacocinétiques de la fexofénadine étaient sensiblement les mêmes chez 14 patients souffrant d'une affection hépatique (modérée, n = 9; modérée ou grave, n = 5) et chez des sujets sains. Cette absence de modification des paramètres peut s'expliquer par le fait qu'aucun des patients ne présentait une obstruction biliaire complète, l'excrétion biliaire constituant l'une des principales voies d'élimination de la fexofénadine.

Effet lié à l'âge : Chez les sujets âgés et sains (> 65 ans, n = 20), les paramètres pharmacocinétiques de la fexofénadine différaient de ceux observés chez les sujets jeunes et sains après la prise orale d'une dose unique de 80 mg de chlorhydrate de fexofénadine. En effet, on a noté une augmentation de 63 % de l'ASC moyenne (valeur témoin = 1 788 ng/mL·h), une diminution de 30 % de la clairance orale (valeur témoin = 48 L/h) et de 24 % de la clairance rénale (valeur témoin = 3,6 L/h). On a également constaté une augmentation de 68 % de la C_{max} (valeur témoin = 248,7 ng/mL) ainsi qu'un allongement de 10 % de la demi-vie (15,2 h).

Effet lié au sexe : À l'état d'équilibre, les valeurs de l'ASC et de la C_{max} obtenues chez les femmes (n = 20) étaient respectivement 33 % et 46 % plus élevées que celles observées chez les hommes (n = 20). La clairance rénale était équivalente. On n'a noté aucune différence entre les 2 sexes en ce qui concerne l'innocuité et l'efficacité du produit.

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

L'emploi des caplets à libération prolongée ALLEGRA-D (chlorhydrate de fexofénadine à 60 mg et chlorhydrate de pseudoéphédrine à 120 mg) est indiqué pour le soulagement efficace des éternuements, de la rhinorrhée, du prurit (yeux, nez, palais, gorge), du larmoiement et de la rougeur oculaire, de même que pour le soulagement temporaire de la congestion nasale, en présence de rhinite allergique saisonnière chez les adultes et les enfants de 12 ans et plus.

L'emploi d'ALLEGRA-D est indiqué chez les patients qui n'obtiennent pas un soulagement complet de leurs symptômes avec un antihistaminique administré seul et qui souhaitent bénéficier à la fois des propriétés antihistaminiques du chlorhydrate de fexofénadine et des propriétés décongestionnantes du chlorhydrate de pseudoéphédrine.

CONTRE-INDICATIONS

L'emploi d'ALLEGRA-D (chlorhydrate de fexofénadine à 60 mg et chlorhydrate de pseudoéphédrine à 120 mg) est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité ou une idiosyncrasie à tout ingrédient entrant dans la composition du produit, aux agents adrénergiques ou à tout autre médicament de structure chimique semblable.

L'emploi d'ALLEGRA-D est également contre-indiqué chez les patients :

- atteints d'une hypertension ou d'une coronaropathie grave, d'un glaucome à angle fermé ou d'une rétention urinaire;
- qui prennent un inhibiteur de la monoamine oxydase (IMAO) ou qui en ont pris au cours des 14 derniers jours;
- sensibles aux agents adrénergiques (symptômes tels que : insomnie, étourdissements, faiblesse, tremblements ou arythmies).

MISES EN GARDE

Comme les autres amines sympathomimétiques, la pseudoéphédrine peut entraîner une stimulation du système nerveux central (SNC) de même que des convulsions ou un collapsus cardio-vasculaire.

PRÉCAUTIONS

Généralités

On doit faire preuve de prudence lors de l'administration d'ALLEGRA-D (chlorhydrate de fexofénadine à 60 mg et chlorhydrate de pseudoéphédrine à 120 mg) chez les patients qui présentent une hypertension, un diabète sucré, une cardiopathie ischémique, une augmentation de la tension intraoculaire, une hyperthyroïdie, une insuffisance rénale, une hypertrophie de la prostate ou une hyperréactivité à l'éphédrine.

Les agents sympathomimétiques doivent être administrés avec prudence chez les patients qui reçoivent un traitement digitalique.

Les agents sympathomimétiques peuvent entraîner une stimulation du SNC de même que des convulsions ou un collapsus cardio-vasculaire accompagné d'une hypotension.

Emploi pendant la grossesse

Aucun essai comparatif bien conçu et portant sur la femme enceinte n'a été réalisé jusqu'à présent. En conséquence, on ne doit administrer ALLEGRA-D à la femme enceinte que si les avantages éventuels du traitement l'emportent sur le risque potentiel pour le fœtus.

Emploi pendant l'allaitement

On ne recommande pas l'emploi d'ALLEGRA-D chez la mère qui allaite, à moins que les avantages éventuels du traitement pour la patiente l'emportent sur le risque potentiel pour le nourrisson. La fexofénadine passe dans le lait maternel après l'administration de terfénadine. La pseudoéphédrine administrée seule est également excrétée dans le lait maternel.

Emploi en pédiatrie

L'innocuité et l'efficacité du traitement par ALLEGRA-D n'ont pas été établies chez l'enfant de moins de 12 ans.

Insuffisance rénale

Compte tenu d'une réduction de l'élimination de la fexofénadine et de la pseudoéphédrine chez les patients atteints d'insuffisance rénale, on recommande l'administration d'une dose de départ moins élevée, soit 1 caplet par jour, chez ce groupe de patients.

Emploi en gériatrie

Les personnes âgées sont plus susceptibles de présenter des effets indésirables liés à l'emploi des amines sympathomimétiques.

Pharmacodépendance

On ne dispose d'aucune donnée indiquant que l'emploi d'ALLEGRA-D comporte des risques d'abus ou de pharmacodépendance.

Interactions médicamenteuses

Le chlorhydrate de fexofénadine n'exerce aucun effet sur les paramètres pharmacocinétiques de l'érythromycine et du kétoconazole. En outre, l'emploi concomitant de chlorhydrate de fexofénadine et d'érythromycine ou de kétoconazole n'a entraîné aucun allongement significatif de l'intervalle Q-Tc. En ce qui a trait aux effets indésirables liés au traitement, aucune différence n'a été signalée, que la fexofénadine ait été administrée seule ou en association avec un de ces médicaments.

Comme le chlorhydrate de fexofénadine n'est pas biotransformé dans le foie, il est peu probable qu'il interagisse avec les médicaments métabolisés par voie hépatique.

L'administration d'une dose unique de 20 mL de Maalox en suspension suivie, 15 minutes plus tard, de la prise orale d'une dose unique de 120 mg de chlorhydrate de fexofénadine a entraîné une réduction significative de la biodisponibilité de la fexofénadine (diminution de 41 % de l'$ASC_{(0 \text{ à } 30 \text{ h})}$ et de 43 % de la C_{max}). On explique cette interaction par le fait qu'une proportion pouvant atteindre 27,8 % de la fexofénadine se lie physiquement au Maalox dans l'estomac à un pH de 4 ou plus (voir Renseignements destinés au consommateur, sous la rubrique ATTENTION).

L'emploi de la pseudoéphédrine en association avec un inhibiteur de la monoamine oxydase (IMAO) ou dans les 14 jours suivant l'interruption d'un traitement par un IMAO est contre-indiqué.

L'emploi de la pseudoéphédrine en association avec un antihypertenseur qui entrave l'activité sympathique peut réduire les effets antihypertensifs de ce dernier.

L'emploi de la pseudoéphédrine en association avec des agents sympathomimétiques peut entraîner des effets additifs sur le plan cardio-vasculaire.

Interactions : médicament et épreuves de laboratoire

On doit interrompre l'administration d'ALLEGRA-D environ 3 jours avant la réalisation de tests cutanés du fait que les antihistaminiques peuvent contribuer à prévenir ou à diminuer les réactions allergiques autrement positives.

EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables signalés lors des essais cliniques étaient comparables à ceux survenus lors des essais comparatifs avec témoins placebo portant sur la fexofénadine de même qu'à ceux associés à l'emploi du chlorhydrate de pseudoéphédrine.

Les 651 patients recrutés pour participer à l'essai d'innocuité et d'efficacité et évalués « en intention de traiter » ont été répartis comme suit : 218 ont reçu le chlorhydrate de fexofénadine dosé à 60 mg, 218 ont reçu le chlorhydrate de pseudoéphédrine dosé à 120 mg et 215 ont reçu le caplet d'association renfermant 60 mg de chlorhydrate de fexofénadine et 120 mg de chlorhydrate de pseudoéphédrine.

De plus, parmi les 177 sujets recrutés pour participer aux études pharmacocinétiques, 21 ont reçu le chlorhydrate de fexofénadine dosé à 60 mg, et 22 ont reçu le chlorhydrate de pseudoéphédrine dosé à 120 mg.

Un total de 392 sujets ont reçu ALLEGRA-D et ont été évaluables pour l'analyse d'innocuité. Parmi ces sujets, 177 étaient des volontaires sains ayant reçu le médicament au cours de 6 études

pharmacocinétiques et 215 d'entre eux étaient des patients souffrant de rhinite allergique saisonnière (RAS) recrutés pour participer à un essai d'innocuité et d'efficacité.

Lors des essais cliniques sur la pharmacocinétique, les effets indésirables signalés par les sujets qui ont reçu ALLEGRA-D étaient comparables à ceux survenus lors des essais comparatifs avec témoins placebo portant sur la fexofénadine, de même qu'à ceux associés à l'emploi de la pseudoéphédrine.

Au cours de l'essai comparatif d'innocuité et d'efficacité, on n'a observé aucune différence statistiquement significative parmi les groupes de traitement en ce qui concerne le sexe, l'appartenance raciale, le poids corporel, la taille et le nombre d'années écoulées depuis la survenue du premier épisode de rhinite allergique saisonnière (au pollen de l'herbe à poux). Aucune différence statistiquement significative entre les groupes de traitement n'a été notée pour ce qui est de l'évaluation des symptômes de départ, à l'exception des éternuements.

Parmi les 651 patients ayant fait l'objet de l'analyse d'innocuité lors de l'essai d'innocuité et d'efficacité, 280 (43 %) ont éprouvé un ou plusieurs effets indésirables. Les effets les plus fréquents ont été les suivants : céphalées (14 %), insomnie (10 %), nausées (4 %), sécheresse buccale (3 %) et étourdissements (2 %).

Le tableau suivant donne la liste des effets indésirables considérés comme possiblement ou probablement associés au médicament à l'étude survenus chez 17 % des patients ayant reçu la fexofénadine, chez 37 % des patients ayant reçu la pseudoéphédrine et chez 35 % de ceux ayant reçu le médicament d'association.

Tableau 1 : Effets indésirables possiblement ou probablement associés au médicament à l'étude lors de l'essai clinique.

Trouble, système ou appareil	**Groupe de traitement**			
N^{bre} total d'occurrences (patients ayant présenté un ou plusieurs effets indésirables)	**fexofénadine n = 218 n (%) 36 (17)**	**pseudoéphédrine n = 218 n (%) 80 (37)**	**ALLEGRA-D n = 215 n (%) 75 (35)**	**Total n = 651 n (%) 191 (29)**
Troubles neurologiques				
céphalées	16 (7,3)	27 (12,4)	20 (9,3)	63 (9,7)
étourdissements	0 (0,0)	6 (2,8)	4 (1,9)	10 (1,5)
hyperactivité psychomotrice	1 (0,5)	2 (0,9)	2 (0,9)	5 (0,8)
somnolence	0 (0,0)	3 (1,4)	1 (0,5)	4 (0,6)
Troubles psychiatriques				
insomnie	4 (1,8)	28 (12,8)	24 (11,2)	56 (8,6)
nervosité	1 (0,5)	4 (1,8)	3 (1,4)	8 (1,2)
agitation	0 (0,0)	3 (1,4)	4 (1,9)	7 (1,1)
anxiété	0 (0,0)	3 (1,4)	3 (1,4)	6 (0,9)
impatience	1 (0,5)	2 (0,9)	1 (0,5)	4 (0,6)
Appareil digestif				
nausées	1 (0,5)	10 (4,6)	12 (5,6)	23 (3,5)
sécheresse buccale	1 (0,5)	12 (5,5)	6 (2,8)	19 (2,9)
dyspepsie	1 (0,5)	1 (0,5)	4 (1,9)	6 (0,9)
sécheresse de la gorge	1 (0,5)	2 (0,9)	2 (0,9)	5 (0,8)
Appareil respiratoire				
irritation de la gorge	2 (0,9)	0 (0,0)	3 (1,4)	5 (0,8)
épistaxis	2 (0,9)	1 (0,5)	1 (0,5)	4 (0,6)
céphalée dans la sinusite aiguë	0 (0,0)	2 (0,9)	2 (0,9)	4 (0,6)
Organisme entier				
douleurs abdominales	1 (0,5)	1 (0,5)	1 (0,5)	3 (0,5)
fatigue	0 (0,0)	1 (0,5)	2 (0,9)	3 (0,5)
Appareil cardio-vasculaire				
palpitations	0 (0,0)	2 (0,9)	4 (1,9)	6 (0,9)
tachycardie	0 (0,0)	4 (1,8)	2 (0,9)	6 (0,9)
Peau				
éruptions cutanées	0 (0,0)	1 (0,5)	2 (0,9)	3 (0,5)
acné	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (0,9)	2 (0,3)

Les effets indésirables survenus chez moins de 1 % des patients traités par ALLEGRA-D lors des essais cliniques, et qui n'ont été signalés que rarement lors de la période de surveillance postcommercialisation, sont énumérés ci-dessous par système ou appareil :

Organisme entier : rares cas d'éruptions cutanées, d'urticaire, de prurit, de réactions d'hypersensibilité (pouvant se caractériser par un œdème de Quincke, une oppression thoracique, une dyspnée, des bouffées vasomotrices et une anaphylaxie générale), de fatigue, de frissons, de lassitude, de cervicalgie et de douleurs à la cage thoracique

Sang : œsinophilie, leukocytose, neutrophilie

Appareil respiratoire : épistaxis, hémoptysie, dyspnée, sécheresse nasale, irritation nasale, pharyngite, sinusite, respiration sifflante

Appareil cardio-vasculaire : bloc A-V, arythmie auriculaire, tachycardie, souffle cardiaque, syncope

Appareil digestif : douleurs abdominales, constipation, dyspepsie, diarrhée, sécheresse de la gorge, sécheresse des lèvres, stomatite aphteuse

Métabolisme et nutrition : hyperkaliémie, hyperlipidémie, hypoglycémie, hyperglycémie

Foie et système biliaire : bilirubinémie, élévation du taux sérique de transaminases (AST, ALT)

Troubles ophtalmologiques : sécheresse oculaire

Troubles dermatologiques : éruptions cutanées, urticaire, prurit, acné, sueurs froides, séborrhée

Troubles neurologiques : somnolence, hyperactivité psychomotrice, torpeur, tremblements

Troubles psychiatriques : impatience, irritabilité, anorexie, regain d'énergie, dépersonnalisation, troubles du sommeil ou rêves morbides

Appareil locomoteur : myopathie, douleurs aux genoux, rupture de tendons

Organes des sens : altération du goût, goût métallique dans la bouche

L'emploi de la pseudoéphédrine a également été associé à la survenue d'autres effets indésirables : anorexie, crainte, anxiété, tension musculaire, faiblesse, effet vasopresseur/hypertension, tremblements, hallucinations, crises d'épilepsie, pâleur, difficulté respiratoire, trouble de la miction, arythmie, collapsus cardiovasculaire et colite ischémique. L'emploi de la pseudoéphédrine peut aussi provoquer une légère stimulation du SNC.

Résultats des épreuves de laboratoire :

On a observé des modifications statistiquement significatives des valeurs de fin d'étude par rapport aux valeurs de départ pour les paramètres suivants : ALT, albumine, hémoglobine, numération érythrocytaire, numération leucocytaire, chlorure et cholestérol total. Toutefois, aucune de ces modifications n'était considérée comme cliniquement significative.

SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE

En cas de surdosage, on doit instaurer sans tarder un traitement de soutien visant la suppression des symptômes. On recommande d'interrompre l'emploi du médicament, d'effectuer un lavage gastrique ou de déclencher les vomissements (sauf chez les patients dont la conscience est altérée) et de prendre des mesures visant à maintenir les fonctions vitales.

Fexofénadine

La plupart des rapports de surdosage au chlorhydrate de fexofénadine comportent peu de renseignements. Ils font toutefois état d'étourdissements, de somnolence et de sécheresse buccale. L'administration de chlorhydrate de fexofénadine en doses uniques allant jusqu'à 800 mg et en doses biquotidiennes atteignant 690 mg pendant 1 mois ou en doses quotidiennes de 240 mg pendant 1 an à des sujets sains n'a entraîné aucun effet indésirable ayant une incidence clinique notable comparativement au placebo. La dose maximale tolérée n'a pas été établie.

Pseudoéphédrine

Les effets graves attribuables à un surdosage par la pseudoéphédrine comprennent des troubles respiratoires, des convulsions, de l'arythmie, de l'hypertension et un collapsus cardio-vasculaire.

Manifestations

Les manifestations cliniques du surdosage peuvent varier de la dépression du SNC (sédation, apnée, diminution de la capacité de réaction mentale, cyanose, coma, collapsus cardio-vasculaire) à la stimulation du SNC (insomnie, hallucinations, tremblements ou convulsions) jusqu'à la mort. Les signes ou symptômes suivants peuvent également se manifester : euphorie, excitation, tachycardie, palpitations, soif, sueurs, nausées, étourdissements, acouphène, ataxie, vision brouillée, hypertension

ou hypotension. La stimulation du SNC est plus probable chez les enfants, de même que l'apparition de signes et de symptômes semblables à ceux survenant lors d'un traitement par l'atropine (sécheresse buccale, pupilles fixes ou dilatées, bouffées vasomotrices, hyperthermie et symptômes gastro-intestinaux).

L'administration de doses élevées d'agents sympathomimétiques peut entraîner les symptômes suivants : étourdissements, céphalées, nausées, vomissements, transpiration, soif, tachycardie, douleur précordiale, palpitations, troubles de la miction, faiblesse ou tension musculaire, anxiété, impatience et insomnie. De nombreux patients peuvent présenter une psychose toxique accompagnée de délire et d'hallucinations. Une arythmie, un collapsus circulatoire, des convulsions, un coma et une défaillance respiratoire peuvent survenir chez certains sujets.

Traitement

On devra provoquer les vomissements, même si le patient a déjà vomi de façon spontanée. On recommande notamment l'administration de sirop d'ipéca pour déclencher les vomissements. Il faudra toutefois éviter de faire vomir les patients dont la conscience est altérée. L'activité physique et l'administration de 240 à 360 mL d'eau aident à renforcer l'action du sirop d'ipéca. Si les vomissements ne surviennent pas dans les 15 minutes, on devra administrer une nouvelle dose de sirop. Il est recommandé de prendre des précautions afin d'éviter l'aspiration des vomissements, particulièrement chez l'enfant. Après l'évacuation du contenu gastrique, l'instillation d'une suspension aqueuse de charbon activé dans l'estomac peut aider à adsorber les quantités de médicament toujours présentes dans le tractus gastro-intestinal. Si les vomissements se révèlent inefficaces ou sont contre-indiqués, on effectuera un lavage gastrique. De préférence, on optera pour l'emploi d'un soluté physiologique comme solution de lavage, particulièrement chez l'enfant. On pourra utiliser de l'eau du robinet chez l'adulte, mais on devra retirer le plus de liquide possible avant de faire une nouvelle instillation. Les purgatifs salins absorbent l'eau dans l'intestin par osmose et peuvent donc se révéler efficaces pour accélérer la dilution du contenu gastrique.

L'hémodialyse ne permet pas d'éliminer complètement la fexofénadine du sang. On ignore l'effet de l'hémodialyse sur la pseudoéphédrine.

Le fait de réduire le pH de l'urine permet d'augmenter la vitesse d'excrétion urinaire de la pseudoéphédrine.

Le patient devra faire l'objet d'une surveillance médicale à la suite du traitement d'urgence.

L'administration de stimulants (agents analeptiques) est contre-indiquée. On pourra utiliser des vasopresseurs pour le traitement de l'hypotension de même que des barbituriques à action brève, du diazépam ou du paraldéhyde pour maîtriser les états convulsifs. La survenue d'une hyperpyrexie, notamment chez l'enfant, peut nécessiter qu'on lave le patient à l'éponge imbibée d'eau tiède ou qu'on l'enveloppe d'une couverture hypothermique. On pratiquera la ventilation assistée pour traiter l'apnée.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Chez l'adulte et l'enfant de 12 ans et plus

Un caplet à libération prolongée entier ALLEGRA-D (chlorhydrate de fexofénadine à 60 mg et chlorhydrate de pseudoéphédrine à 120 mg), 2 fois par jour, à jeun.

Chez l'enfant de moins de 12 ans

L'innocuité et l'efficacité du traitement par ALLEGRA-D n'ont pas été établis chez ce groupe d'âge.

Chez les patients atteints d'insuffisance rénale

La dose de départ recommandée est de 1 caplet, 1 fois par jour (voir PRÉCAUTIONS).

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

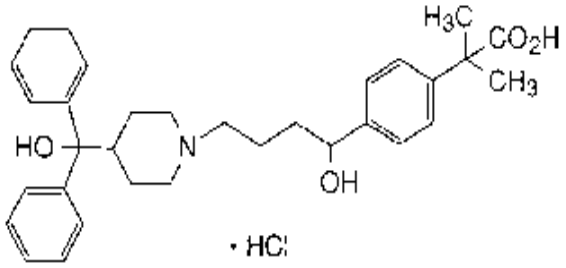
SUBSTANCE MÉDICAMENTEUSE

Dénomination commune : chlorhydrate de fexofénadine

Dénomination chimique : chlorhydrate de l'acide 2-(4-{1-hydroxy-4-[4(hydroxydiphénylméthyl)pipéridin-1-yl]butyl}-phényl)-2-méthylpropanoïque

Formule brute : $C_{32}H_{39}NO_4 \cdot HCl$

Formule développée :



Poids moléculaire : 538,13

Description : Poudre cristalline de couleur blanche ou blanchâtre.

Solubilité : Franchement soluble dans le méthanol et l'éthanol, légèrement soluble dans le chloroforme et l'eau. Insoluble dans l'hexane.

pK : Le chlorhydrate de fexofénadine est un racémate et existe également sous forme de zwittérion en milieu aqueux au pH physiologique; son pK_1 s'établit à 4,25 et son pK_2 à 9,53.

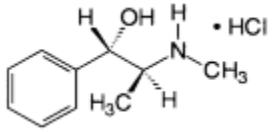
SUBSTANCE MÉDICAMENTEUSE

Dénomination commune : chlorhydrate de pseudoéphédrine

Dénomination chimique : chlorhydrate de (1*S*,2*S*)-2-(méthylamino)-1-phénylpropan-1-ol

Formule brute : $C_{10}H_{15}NO \cdot HCl$

Formule développée :



Poids moléculaire : 201,70

Description : Fins cristaux ou fine poudre cristalline de couleur blanche ou blanchâtre, dégageant une légère odeur caractéristique.

Solubilité : Très soluble dans l'eau, franchement soluble dans l'alcool et modérément soluble dans le chloroforme.

pK : Son pK s'établit à 9,22.

FORMES POSOLOGIQUES

Composition

Chaque caplet renferme 60 mg de chlorhydrate de fexofénadine à libération immédiate et 120 mg de chlorhydrate de pseudoéphédrine à libération prolongée, de même que les ingrédients non médicinaux suivants : acide stéarique, amidon de maïs, cellulose microcristalline, cire de carnauba, croscarmellose de sodium, hydroxypropyl-méthylcellulose, polyéthylèneglycol, silice, stéarate de magnésium.

Stabilité et conservation

Conserver les caplets ALLEGRA-D (chlorhydrate de fexofénadine à 60 mg et chlorhydrate de pseudoéphédrine à 120 mg) à une température se situant entre 15 et 30 °C. Protéger de la lumière et de l'humidité.

PRÉSENTATION DES FORMES POSOLOGIQUES

ALLEGRA-D (chlorhydrate de fexofénadine à 60 mg et chlorhydrate de pseudoéphédrine à 120 mg) se présente sous la forme d'un caplet (comprimé en forme de capsule) enrobé d'une pellicule transparente et constitué de 2 couches (sur le sens de la longueur), soit une de couleur blanc à blanchâtre et une de couleur ocre. La fexofénadine compose la couche à libération immédiate, alors que la pseudoéphédrine compose la couche à libération prolongée. Chaque caplet porte l'inscription « 06/012D » gravée sur sa partie blanche.

Les caplets ALLEGRA-D sont offerts en plaquettes alvéolées dans des boîtes de 10, 20 et 30 caplets.

RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AU CONSOMMATEUR

L'emploi des caplets (comprimés en forme de capsule) à libération prolongée ALLEGRA-D (chlorhydrate de fexofénadine à 60 mg et chlorhydrate de pseudoéphédrine à 120 mg) est indiqué pour le soulagement efficace des éternuements, de l'écoulement nasal, du larmoiement, de la rougeur des yeux, du picotement du nez, du palais, de la gorge ou des yeux et pour le soulagement temporaire de la congestion nasale chez les adultes et les enfants de 12 ans et plus.

MODE D'EMPLOI :

Les caplets à libération prolongée ALLEGRA-D doivent être pris à jeun et avalés entiers.
Ne pas dépasser la posologie recommandée.
Chez l'adulte et l'enfant de 12 ans et plus : 1 caplet aux 12 heures.
Ne pas administrer aux enfants de moins de 12 ans.
Ne pas utiliser de façon prolongée sans avoir consulté un médecin.

ATTENTION :

Si vous souffrez d'une maladie du rein, consultez votre médecin avant d'utiliser ce produit, car il se peut que la posologie doive être réduite dans votre cas.

Ne pas utiliser ce produit si vous êtes enceinte ou si vous allaitez, à moins d'avoir consulté un médecin.

Ne pas prendre ALLEGRA-D dans les 2 heures précédant ou suivant la prise d'un antiacide qui contient de l'hydroxyde d'aluminium ou de magnésium (p. ex., Maalox), car ces substances peuvent réduire l'efficacité d'ALLEGRA-D.

Si vous présentez de la nervosité, des étourdissements ou que vous avez de la difficulté à dormir, cessez de prendre le produit et consultez un médecin.

Ne pas utiliser ALLEGRA-D avec d'autres antihistaminiques ou décongestionnants. Consulter un médecin avant d'utiliser ALLEGRA-D si vous prenez des médicaments sur ordonnance.
Consulter un médecin avant d'utiliser ALLEGRA-D si vous souffrez des affections suivantes : maladie de la thyroïde, glaucome à angle fermé, rétention urinaire (difficultés à uriner causées par une hypertrophie de la prostate), hypertension grave (tension artérielle élevée) ou coronaropathie

grave (maladie cardiaque), si vous prenez des inhibiteurs de la monoamine oxydase (MAO) ou si vous en avez pris au cours des 14 derniers jours.

ALLEGRA-D doit être avalé entier, sans briser ni mastiquer les caplets.

Conserver le médicament au frais et au sec dans un contenant hermétique, hors de la portée des enfants. Protéger de la lumière et de l'humidité.

Ingrédients non médicinaux : acide stéarique, amidon de maïs, cellulose microcristalline, cire de carnauba, croscarmellose de sodium, hydroxypropylméthylcellulose, polyéthylèneglycol, silice, stéarate de magnésium.

Présentation :

ALLEGRA-D (chlorhydrate de fexofénadine à 60 mg et chlorhydrate de pseudoéphédrine à 120 mg) se présente sous la forme d'un caplet (comprimé en forme de capsule) enrobé d'une pellicule transparente et constitué de 2 couches (sur le sens de la longueur), soit une de couleur blanc à blanchâtre et une de couleur ocre. La fexofénadine compose la couche à libération immédiate, alors que la pseudoéphédrine compose la couche à libération prolongée. Chaque caplet porte l'inscription « 06/012D » gravée sur sa partie blanche.

Les caplets ALLEGRA-D sont offerts en plaquettes alvéolées dans des boîtes de 10, 20 et 30 caplets.

PHARMACOLOGIE

CHLORHYDRATE DE FEXOFÉNADINE

Pharmacologie animale

L'emploi de chlorhydrate de fexofénadine a entraîné l'inhibition du bronchospasme déclenché par un antigène chez des cobayes sensibilisés et celle de la libération de l'histamine par les mastocytes péritonéaux chez le rat. On n'a observé aucun effet inhibiteur sur les récepteurs anticholinergiques ou α_1-adrénergiques chez les animaux de laboratoire traités. De plus, aucun effet sédatif ou autre effet sur le système nerveux central n'a été relevé. Enfin, dans le cadre d'études de distribution tissulaire, la fexofénadine radiomarquée et administrée à des rats n'a pas traversé la barrière hémato-encéphalique.

On n'a observé aucun effet sur le comportement général jusqu'à l'atteinte de doses approchant les doses toxiques (chez la souris : > 200 mg/kg par voie i.p.; chez le rat : > 100 mg/kg par voie i.p.).

Lors de la réalisation de divers tests, l'activité de la fexofénadine n'a rien révélé de particulier. Le médicament n'a exercé aucun effet sur le temps de Quick, l'agrégation plaquettaire, l'excrétion d'électrolytes ou la motilité gastro-intestinale; l'absence d'effet sur la sécrétion de l'acide gastrique indique que le produit n'exerce aucune activité antagoniste sur les récepteurs H_2 .

Le chlorhydrate de fexofénadine n'a exercé aucun effet inhibiteur sur le courant redresseur retardé des ions K^+ dans des myocytes de cobayes adultes (10^{-5}M) et seulement un effet très négligeable sur le courant redresseur retardé des ions K^+ dans des canaux ioniques clonés à partir de cellules cardiaques humaines (pouvoir inhibiteur 583 fois moins puissant que celui de la terfénadine), même lors d'une exposition à des concentrations de fexofénadine environ 32 fois plus élevées que la concentration thérapeutique chez l'humain. De même, l'exposition à ces concentrations n'a entraîné aucun effet sur le courant des ions Ca^+, sur la durée du potentiel d'action dans des myocytes de cobayes, ni sur le courant des ions Na^+ dans les myocytes de ratons nouveau-nés.

L'administration de doses de chlorhydrate de fexofénadine 10 fois plus élevées que les doses de terfénadine allongeant l'intervalle Q-Tc n'a pas allongé l'intervalle Q-Tc chez les lapins anesthésiés ni chez les chiens non anesthésiés. Les concentrations de fexofénadine n'ayant exercé aucun effet sur l'intervalle Q-Tc chez les chiens non anesthésiés, après une administration biquotidienne de 30 mg/kg pendant 5 jours, ont été associées à des concentrations plasmatiques 15 fois plus élevées

que les concentrations plasmatiques maximales obtenues à l'état d'équilibre chez l'humain, à la dose recommandée (4 382 c. 299 ng/mL).

Chez l'humain

Pharmacodynamique - chlorhydrate de fexofénadine

L'emploi de chlorhydrate de fexofénadine entraîne l'inhibition de l'intradermo-réaction provoquée par l'histamine, proportionnellement à la dose administrée, une dose biquotidienne de 40 mg constituant la dose efficace minimale. L'administration de doses biquotidiennes de 60 mg et de 180 mg a réduit de façon significative la capacité de l'histamine à provoquer une intradermo-réaction; l'effet commence à se faire sentir dans les 2 heures suivant la prise orale et dure au moins 12 heures. L'administration continue du médicament pendant 7 jours n'a pas entraîné de diminution de l'effet. La suppression de l'intradermo-réaction provoquée par l'histamine s'est révélée comparable chez les sujets âgés et chez les jeunes adultes. On n'a observé aucun signe d'épuisement de l'effet après un traitement continu de 28 jours. On note que le pourcentage d'inhibition de l'intradermo-réaction atteint toutefois un plafond, malgré l'augmentation continue des concentrations plasmatiques de fexofénadine au delà de 200 ng/mL. Les études visant à établir une corrélation entre les concentrations plasmatiques de fexofénadine et l'inhibition de l'intradermo-réaction ne se sont pas révélées concluantes.

Quatre essais multicentriques à double insu, avec randomisation et témoins placebo ont été réalisés chez 3 157 sujets souffrant de rhinite allergique saisonnière. Les essais ont été menés pendant les saisons des allergies, soit 2 au printemps et 2 à l'automne. Les essais comptaient 43 % de femmes et 57 % d'hommes. Quatre-vingt-trois pour cent des participants étaient de race blanche, 8 % étaient de race noire et 9 % appartenaient à d'autres races. Les sujets étaient âgés entre 11 et 68 ans (moyenne de 33 ans) et pesaient entre 30 et 178 kg (moyenne de 73 kg). Le nombre d'années écoulées depuis la survenue du premier épisode et le nombre d'années consécutives de survenue d'allergies saisonnières se situent entre 2 et 62 ans (moyenne de 18 et 17 ans, respectivement).

Lors de 3 essais cliniques, l'administration de doses biquotidiennes de 60 mg de chlorhydrate de fexofénadine a entraîné une réduction significative de la cote totale des symptômes (la somme des cotes individuelles de symptômes comme les éternuements, la rhinorrhée, le picotement du nez, du palais, de la gorge ou des yeux, la rougeur oculaire et le larmoiement) comparativement au placebo. On a constaté une réduction statistiquement significative des cotes de symptômes après la

première prise de 60 mg, et l'effet s'est maintenu pendant toute la durée de l'intervalle posologique de 12 heures.

Compte tenu du fait qu'une réduction significative de la gravité des symptômes a généralement été obtenue tant le matin que le soir, les résultats d'essais confirment la pertinence d'un schéma posologique biquotidien.

Lors d'essais sur la tolérabilité réalisés à des doses thérapeutiques chez l'humain, on n'a observé aucun signe d'allongement de l'intervalle Q-Tc chez les patients qui avaient reçu des doses uniques allant jusqu'à 800 mg de fexofénadine et chez ceux qui avaient reçu des doses biquotidiennes allant jusqu'à 690 mg pendant 28,5 jours. Aucun allongement statistiquement significatif de l'intervalle Q-Tc moyen n'a pu être mis en évidence chez 714 patients souffrant de rhinite allergique saisonnière qui avaient reçu des doses biquotidiennes de 60 mg à 240 mg de chlorhydrate de fexofénadine pendant 2 semaines comparativement aux patients qui avaient reçu un placebo. En outre, aucun effet sur l'intervalle Q-Tc qui soit significatif sur le plan statistique n'a été observé chez des volontaires sains ayant reçu jusqu'à 400 mg de chlorhydrate de fexofénadine, 2 fois par jour, pendant 6,5 jours et 240 mg de chlorhydrate de fexofénadine, 1 fois par jour, pendant 1 an comparativement au placebo.

L'administration de 60 mg de chlorhydrate de fexofénadine en association avec 120 mg de chlorhydrate de pseudoéphédrine, 2 fois par jour, pendant 2 semaines à 213 patients atteints de rhinite allergique saisonnière n'a fait ressortir aucune augmentation significative sur le plan statistique de l'intervalle Q-Tc comparativement à l'administration de chlorhydrate de fexofénadine seul à raison de 60 mg, 2 fois par jour (n = 215) ou comparativement à l'administration de chlorhydrate de pseudoéphédrine seul à raison de 120 mg, 2 fois par jour (n = 215).

Lors de l'essai portant sur l'interaction entre la fexofénadine et l'érythromycine, l'emploi concomitant des 2 produits n'a révélé aucun allongement significatif des intervalles Q-T, H-R, P-R ou du complexe QRS moyens ou maximaux quotidiens (données interprétées par ordinateur). En ce qui concerne les intervalles Q-Tc et P-R, la fréquence de valeurs aberrantes a été la même lors de l'administration de l'érythromycine seule ou en association avec la fexofénadine. Par contre, la fréquence de valeurs aberrantes observées avec la fexofénadine administrée seule s'est révélée plus faible qu'avec l'érythromycine administrée seule.

Au cours de l'essai portant sur l'interaction avec le kétoconazole, l'emploi concomitant de la fexofénadine et du kétoconazole n'a pas entraîné d'altérations significatives des intervalles Q-T et H-R ou du complexe QRS moyens ou maximaux. (Pour ce qui est de l'intervalle H-R, on a observé un allongement statistiquement significatif de la valeur maximale de l'intervalle lorsque la fexofénadine était administrée en association avec le kétoconazole, mais un écart de 5,4 bpm n'est pas considéré comme pertinent sur le plan clinique.) On a noté un allongement de l'intervalle P-R moyen et maximal lorsque le kétoconazole était administré seul, mais pas lorsque la fexofénadine était administrée seule ou que les 2 médicaments étaient administrés en association.

Pharmacodynamique - chlorhydrate de pseudoéphédrine

La pseudoéphédrine est une amine sympathomimétique oralement active qui exerce un effet décongestionnant sur la muqueuse nasale, semblable à celui de l'éphédrine. Cet agent agit efficacement comme décongestionnant nasal et comme bronchodilatateur. L'effet vasoconstricteur du médicament entraîne une décongestion de la muqueuse nasale et l'action directe qu'il exerce sur le muscle lisse bronchique procure un soulagement des voies aériennes obstruées. L'emploi de la pseudoéphédrine produit des effets périphériques semblables à ceux de l'éphédrine ainsi que des effets centraux comparables à ceux des amphétamines, mais de moindre intensité. Elle peut entraîner des effets indésirables excitateurs. La pseudoéphédrine exerce un effet vasopresseur moindre que l'éphédrine. Administrée à la dose orale recommandée, la pseudoéphédrine n'exerce que peu ou pas d'effets vasopresseurs chez l'adulte normotendu.

Pharmacocinétique - ALLEGRA-D

(chlorhydrate de fexofénadine à 60 mg et chlorhydrate de pseudoéphédrine à 120 mg)

Six études pharmacocinétiques ont été réalisées chez un total de 177 volontaires sains auxquels on a administré ALLEGRA-D pendant des périodes allant de 1 à 12 jours. Deux de ces études ont porté sur des prototypes qui présentaient différentes vitesses de libération de la pseudoéphédrine. Le tableau 2 ci-dessous donne un résumé des 4 autres études réalisées et des résultats obtenus.

Tableau 2 : Allegra®-D - pharmacocinétique et biodisponibilité

	Titre de l'étude	Plan Schéma posologique	Résultats
1	*Pivotal bioequivalence of 60 mg fexofenadine HCI/120 mg pseudoephedrine HCI combination product* (Données de référence sur la bioéquivalence du produit d'association renfermant 60 mg de chlorhydrate de fexofénadine et 120 mg de chlorhydrate de pseudoéphédrine)	Essai ouvert, croisé (2 permutations), monocentrique avec randomisation portant sur l'administration de doses multiples Traitements a et b	Les portions de chlorhydrate de fexofénadine et de chlorhydrate de pseudoéphédrine du caplet d'association se sont révélées bioéquivalentes aux médicaments de référence respectivement en capsule et en caplet dans des conditions réalisant l'état d'équilibre.
2	*The effect of food on the pharmacokinetics of fexofenadine/pseudoephedrine combination product* (Effet de la nourriture sur la pharmacocinétique du produit d'association de fexofénadine et de pseudoéphédrine)	Essai ouvert, croisé (2 permutations), monocentrique avec randomisation portant sur l'administration de doses uniques Traitement a par rapport au traitement b (sujets à jeun c. sujets alimentés)	L'administration de nourriture a réduit considérablement l'absorption de la fexofénadine contenue dans le caplet d'association (réduction respective de 44 % et de 47 % de l'ASC moyenne corrigée et de la C_{max}), mais n'a eu aucune incidence significative sur l'absorption de la pseudoéphédrine (réduction de 7 % de l'ASC moyenne corrigée et augmentation de 6 % de la C_{max}).
3	*Effect of pseudoephedrine on the parmacokinetics of fexofenadine* (Effet de la pseudoéphédrine sur la pharmacocinétique de la fexofénadine)	Essai ouvert, croisé (3 permutations), monocentrique avec randomisation portant sur l'administration de doses uniques Traitements a, b et c	L'administration concomitante du chlorhydrate de fexofénadine et du chlorhydrate de pseudoéphédrine n'a altéré la pharmacocinétique de ni l'un ni l'autre de ces médicaments.
4	*Single dose bioequivalence of 60 mg fexofenadine HCI/120 mg pseudoephedrine HCI combination product in healthy male volunteers* (Bioéquivalence du produit d'association renfermant 60 mg de chlorhydrate de fexofénadine et 120 mg de chlorhydrate de pseudoéphédrine administré en doses uniques chez des volontaires sains de sexe masculin)	Essai ouvert, croisé complet (2 permutations) avec randomisation portant sur l'administration de doses uniques Traitements a et b	Le caplet d'association renfermant 60 mg de chlorhydrate de fexofénadine et 120 mg de chlorhydrate de pseudoéphédrine était bioéquivalent à la capsule Allegra dosée à 60 mg et au caplet Sudafed® 12 heures dosé à 120 mg quant au degré d'absorption de la fexofénadine et de la pseudoéphédrine, selon l'$ASC_{(0 à \infty)}$ obtenue après l'administration d'une dose unique.

Légende des traitements :

Étude n° 1

Traitement a : capsule dosée à 60 mg de chlorhydrate de fexofénadine à libération immédiate et caplet dosé à 120 mg de Sudafed® 12 heures à libération prolongée

Traitement b : caplet d'association double couche, à matrice de cire, renfermant 60 mg de chlorhydrate de fexofénadine à libération immédiate et 120 mg de chlorhydrate de pseudoéphédrine à libération prolongée

Étude n^{o} 2

Traitement a : caplet d'association double couche, à matrice de cire, renfermant 60 mg de chlorhydrate de fexofénadine à libération immédiate et 120 mg de chlorhydrate de pseudoéphédrine à libération prolongée administré à des sujet à jeun

Traitement b : caplet d'association double couche, à matrice de cire, renfermant 60 mg de chlorhydrate de fexofénadine à libération immédiate et 120 mg de chlorhydrate de pseudoéphédrine à libération prolongée administré après la prise d'un petit déjeuner à forte teneur lipidique

Étude n^{o} 3

Traitement a : caplet d'association double couche, à matrice de cire, renfermant 60 mg de chlorhydrate de fexofénadine à libération immédiate et 120 mg de chlorhydrate de pseudoéphédrine à libération prolongée

Traitement b : caplet d'association double couche, à matrice de cire, renfermant 60 mg de chlorhydrate de fexofénadine à libération immédiate et 120 mg de chlorhydrate de pseudoéphédrine à libération prolongée (10 % à 20 % plus rapide que dans le traitement a)

Traitement c : caplet d'association double couche, à matrice de cire, renfermant 60 mg de chlorhydrate de fexofénadine à libération immédiate et 120 mg de chlorhydrate de pseudoéphédrine à libération prolongée (10 % à 15 % plus lente que dans le traitement a)

Étude n^{o} 4

Traitement a : capsule dosée à 60 mg d'Allegra® à libération immédiate et caplet dosé à 120 mg de Sudafed® 12 heures à libération prolongée

Traitement b : caplet d'association double couche, à matrice de cire, renfermant 60 mg de chlorhydrate de fexofénadine à libération immédiate et 120 mg de chlorhydrate de pseudoéphédrine à libération prolongée

Pharmacocinétique - chlorhydrate de fexofénadine

Le tableau suivant résume les propriétés pharmacocinétiques du chlorhydrate de fexofénadine chez l'humain, le rat et le chien.

Tableau 3

Comparaison des paramètres pharmacocinétiques chez l'humain et chez diverses espèces animales après l'administration d'une dose unique de fexofénadine				
Paramètre	Humain (60 mg, 0,78 mg/kg; n = 27)	Humain (240 mg, 3,12 mg/kg; n = 23)	Rat (30 mg/kg; n = 3) †	Chien (8,7 mg/kg; n = 3)
Biodisponibilité absolue (%)	33*	33*	2,9	57 (15 %)
Degré d'absorption (%)	inconnu	inconnu	25	inconnu
$ASC_{(0-\infty)}$ (ng/mL·h)	1348 (41 %)	6571 (35 %)	436	45 197 (29 %)
C_{max} (ng/mL)	209 (45 %)	1119 (49 %)	457	10 563 (24 %)
T_{max} (h)	1,42 (50 %)	1,52 (41 %)	0,5	1,2 (66 %)
Clairance orale (L/h/kg)	0,658 (53 %) ‡	0,493 (38 %)	62,0 §	0,186 (25 %) §
Demi-vie (h)	13,05 (30 %)	14,03 (46 %)	4,8	13,2 (14 %)
Clairance rénale (L/h/kg)	0,0561 (25 %) ‡	0,0545 (24 %)	n.d.	0,0114 (54 %) £
Récupération de fexofénadine dans l'urine (% de la dose)	9,54 (40 %)	11,4 (27 %)	0,63 (25 %)	5,63 (32 %)
Récupération de fexofénadine dans les fèces (% de la dose)	66,7 (4,12 %)	n.d.	87,2 (0,6 %) ¶	78,1 (0,3 %) ¶
Liaison aux protéines (% lié)	69,4	n.d.	89	94

( ) coefficient de variation en pourcentage
n.d. non disponible
* estimation indirecte
† 1 échantillon/rat; n = 3 rats/valeur de mesure pour l'interprétation de l'ASC
‡ conversion de L/h divisé par un poids corporel moyen de 77 kg
§ calcul de la clairance totale/biodisponibilité et conversion de mL/min/kg en L/h/kg
£ conversion de mL/min/kg en L/h/kg
¶ radioactivité [C^{14}]

Selon la dose (mg) déterminée en fonction du poids corporel (kg), l'exposition générale à la fexofénadine est 2,47 fois plus élevée chez le chien que chez l'humain et 145 fois moins élevée chez le rat que chez l'humain.

Pharmacocinétique - chlorhydrate de pseudoéphédrine

La demi-vie plasmatique de la pseudoéphédrine est d'environ 4 à 8 heures. Sa demi-vie d'élimination peut être réduite lorsque le pH de l'urine est inférieur à 6 et augmentée lorsqu'il est supérieur à 8. Environ 43 % à 96 % de la dose administrée est excrétée sous forme inchangée dans l'urine; la portion restante du médicament semble être métabolisée dans le foie.

ESSAIS CLINIQUES

Un essai comparatif sur l'innocuité et l'efficacité d'ALLEGRA-D (chlorhydrate de fexofénadine à 60 mg et chlorhydrate de pseudoéphédrine à 120 mg) à posologie biquotidienne par rapport à chacun de ses composants administré seul dans la prise en charge de l'allergie saisonnière au pollen de l'herbe à poux a été réalisé chez 651 patients au cours de la saison pollinique de cette plante.

Paramètres d'efficacité

Il s'agissait d'un essai d'innocuité et d'efficacité, multicentrique, à double insu, avec groupes parallèles et randomisation réalisé au Canada pendant la saison pollinique de l'herbe à poux. La durée de l'essai pour un patient donné était d'environ 3 semaines au cours desquelles il devait rendre visite à l'investigateur à 4 reprises, soit 2 visites de présélection/valeurs de départ (1re et 2e semaines) et 2 visites en cours de traitement (3e et 4e semaines). Les patients qui ont satisfait aux critères d'inclusion à l'essai ont ensuite été randomisés pour recevoir, à double insu, un des traitements médicamenteux à l'étude selon une posologie biquotidienne (le chlorhydrate de fexofénadine dosé à 60 mg, le chlorhydrate de pseudoéphédrine dosé à 120 mg, ou le médicament d'association renfermant 60 mg de chlorhydrate de fexofénadine et 120 mg de chlorhydrate de pseudoéphédrine) pendant 2 semaines.

Les variables d'efficacité s'appuyaient sur l'évaluation du patient quant à l'intensité de ses symptômes d'allergie. L'évaluation portait sur un total de 5 symptômes : la congestion nasale, les éternuements, la rhinorrhée, le prurit du nez, du palais ou de la gorge et les symptômes oculaires comme le prurit, la rougeur ou le larmoiement. On a utilisé une échelle d'évaluation subjective en 5 points allant de l'absence de symptômes à la présence de symptômes assez intenses pour nécessiter une consultation médicale immédiate.

Les cotes de symptômes suivantes ont servi à évaluer l'efficacité des traitements : la cote totale des symptômes (CTS = somme des cotes individuelles des symptômes), la cote de congestion nasale (CCN) et le résultat de la cote totale des symptômes moins (-) la cote de congestion nasale (CTS - CCN). Pendant toute la durée de l'essai, les patients ont procédé à une évaluation rétrospective et ponctuelle de leurs symptômes d'allergies chaque jour, à des heures précises.

Les principaux paramètres d'efficacité étaient la variation entre les valeurs de départ et la CTS - CCN rétrospective moyenne évaluée à 19 h : comparaison entre le médicament d'association de fexofénadine et de pseudoéphédrine et la pseudoéphédrine seule, ainsi que la variation entre les valeurs de départ et la CTS rétrospective moyenne évaluée à 19 h : comparaison entre le médicament d'association de fexofénadine et de pseudoéphédrine et la fexofénadine seule. Ces paramètres visaient à démontrer que chacun des composants actifs du produit d'association contribuait aux effets affirmés.

Les évaluations rétrospectives ont permis de démontrer un effet quantitatif dans la réduction de la CTS - CCN chez les patients qui recevaient le médicament d'association. Sur le plan statistique, ce dernier s'est révélé significativement supérieur au chlorhydrate de pseudoéphédrine dosé à 120 mg pour ce qui est de réduire la CTS - CCN rétrospective évaluée à 19 h ($p < 0{,}0001$). De la même façon, les patients qui recevaient le médicament d'association ont obtenu des résultats significativement supérieurs sur le plan statistique à ceux des patients qui recevaient le chlorhydrate de fexofénadine dosé à 60 mg quant à la réduction de la CCN rétrospective évaluée à 19 h ($p = 0{,}0005$).

Tableau 4 : analyse de la CTS - CCN* et de la CCN rétrospectives évaluées à 19 h dans les 3 groupes de patients « en intention de traiter »**

Variable	CTS - CCN*			CCN**		
	fexofénadine (n = 218)	**pseudo-éphédrine (n = 218)**	**ALLEGRA®-D (n = 215)**	**fexofénadine (n = 218)**	**pseudo-éphédrine (n = 218)**	**ALLEGRA®-D (n = 215)**
Moyenne des valeurs de départ ± ET[1]	8,19 ± 0,137	7,97 ± 0,138	7,84 ± 0,135	2,36 ± 0,030	2,34 ± 0,029	2,32 ± 0,031
Moyenne des valeurs lors du traitement à double insu ± ET[1]	6,00 ± 0,147	6,51 ± 0,162	5,54 ± 0,165	1,98 ± 0,041	1,88 ± 0,041	1,76 ± 0,046
Variation par rapport à la moyenne des valeurs de départ ± ET[2]	- 2,05 ± 0,137	- 1,42 ± 0,137	- 2,32 ± 0,139	- 0,36 ± 0,040	- 0,45 ± 0,040	- 0,56 ± 0,040
Données comparatives	**Valeurs de *p***					
	CTS - CCN*			**CCN****		
Différences thérapeutiques globales	0,001[3]			0,0023[3]		
Fexofénadine comparativement au médicament d'association	0,1579[3]			0,0005[3]		
Pseudoéphédrine comparativement au médicament d'association	0,0001[3]			0,0590[3]		
Interaction traitement-centre	0,3078[4]			0,1090[4]		
Interaction traitement-valeurs de départ	0,2444[5]			0,4171[5]		

[1] moyenne intra-groupe et erreur-type
[2] moyenne par les moindres carrés et erreur-type combinée fournies par le modèle d'analyse de covariance comprenant le centre, le traitement et les valeurs de départ
[3] valeur de *p* fournie par le modèle d'analyse de covariance comprenant le centre, le traitement et les valeurs de départ
[4] valeur de *p* fournie par le modèle d'analyse de covariance comprenant le centre, le traitement, les valeurs de départ et l'interaction traitement-centre
[5] valeur de *p* fournie le modèle d'analyse de covariance comprenant le centre, le traitement, les valeurs de départ, l'interaction traitement-centre et l'interaction traitement-valeurs de départ
* CTS - CCN : cote totale des symptômes, à l'exclusion de la cote de congestion nasale
** CCN : cote de congestion nasale

Innocuité

Les caplets ALLEGRA-D (chlorhydrate de fexofénadine à 60 mg et chlorhydrate de pseudoéphédrine à 120 mg) ont été bien tolérés par tous les patients. Aucun effet indésirable grave lié au traitement n'a été signalé pendant l'essai. Les résultats des analyses de laboratoire étaient comparables dans les 3 groupes. Aucune modification cliniquement significative n'a été observée quant aux paramètres de l'ECG et aux signes vitaux. Les patients qui recevaient le médicament d'association ont noté une amélioration considérable du rendement au travail comparativement aux patients qui recevaient la pseudoéphédrine seule.

Les résultats de l'essai ont permis de démontrer que l'administration biquotidienne de 60 mg de fexofénadine et de 120 mg de pseudoéphédrine en association était sûre, bien tolérée et plus efficace que l'administration d'un décongestionnant seul (pseudoéphédrine, 120 mg, 2 fois par jour) pour soulager les symptômes attribuables à la libération d'histamine (CTS - CCN) et plus efficace que l'administration d'un antihistaminique seul (fexofénadine, 60 mg, 2 fois par jour) pour soulager les autres symptômes (CCN), non attribuables à la libération d'histamine. En outre, on a noté une plus

grande amélioration dans la capacité de vaquer aux activités quotidiennes de même que dans le rendement au travail avec le médicament d'association qu'avec chacun de ses composants administrés séparément.

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë

Chlorhydrate de fexofénadine

Le tableau ci-dessous indique la DL_{50} approximative chez la souris, le rat et le chien.

Tableau 5

Valeurs de la DL_{50} après l'administration de chlorhydrate de fexofénadine		
Espèce	Voie	DL_{50} (mg/kg)
souris	orale (gavage)	> 5146
rat	orale (gavage)	> 5146
chien	orale (gavage)	> 2000

On n'a observé aucun signe clinique de toxicité pendant l'étude de 14 jours réalisée chez ces espèces animales. De plus, l'administration du médicament n'a exercé aucun effet sur le poids corporel ou sur la consommation de nourriture. Chez les rongeurs, aucun effet lié au traitement n'a été constaté à l'autopsie. Les résultats de l'autopsie ont indiqué une incidence marquée de lésions utérines macroscopiques (dilatation/engorgement/ congestion) chez les rates, mais la présence de ces lésions n'était pas liée à la dose. On ne dispose d'aucune donnée d'autopsie sur les chiens du fait qu'ils n'ont pas été sacrifiés à la fin de l'étude.

Chlorhydrate de pseudoéphédrine

La DL_{50} administrée par voie intraveineuse chez la souris était d'environ 88 à 89 mg/kg. Chez le lapin, la dose létale minimale (DLM) de pseudoéphédrine administrée par voie intraveineuse s'établit à 75 mg/kg comparativement à 60 mg/kg pour l'éphédrine, alors que la DLM administrée par voie sous-cutanée est de 500 mg/kg.

On a comparé l'administration des capsules de pseudoéphédrine à libération immédiate à celle des caplets de 120 mg de pseudoéphédrine à libération prolongée chez le chien. Après une administration par voie orale, la DLM du médicament à libération immédiate s'est établie à environ 200 mg/kg, alors qu'elle a atteint 510 mg/kg avec le médicament à libération prolongée. Une mydriase, des tremblements, une hyperactivité, des secousses de la tête, une diminution du réflexe de redressement et la mort ont été constatés avec les 2 présentations administrées à ces posologies.

L'autopsie a révélé des lésions macroscopiques comparables chez tous les chiens morts durant l'étude, notamment une congestion hépatique et rénale marquée de même que des hémorragies du myocarde.

Association de terfénadine et de pseudoéphédrine

Tableau 6

Espèce/souche	**N^{bre} d'animaux/ groupe**	**Dose**	**Voie d'administration/durée**	**Résultats**
rat Cox (SD)	5 M + 5 F 10 M + 10 F ont reçu la terfénadine seule	600 mg/kg de terfénadine seule de 420 à 3 200 mg/kg de pseudoéphédrine seule de 420 à 3 200 mg/kg de pseudoéphédrine + 600 mg/kg de terfénadine	voie orale (gavage) dose unique	L'ajout de la terfénadine au traitement a considérablement réduit la toxicité orale du chlorhydrate de pseudoéphédrine : DL_{50} de pseudoéphédrine administrée seule = 1 674 mg/kg; DL_{50} de pseudoéphédrine administrée avec 600 mg/kg de terfénadine = 3 017 mg/kg

SD : Sprague Dawley

Toxicité subchronique

Chlorhydrate de fexofénadine

Des études de toxicité attribuable à l'administration de doses multiples de chlorhydrate de fexofénadine ont été réalisées chez des beagles pendant une période allant jusqu'à 1 mois.

Une étude de tolérabilité suivant l'administration orale de doses quotidiennes de chlorhydrate de fexofénadine à raison de 10 et 30 mg/kg pendant 10 jours et de 100 et 300 mg/kg pendant 15 jours a permis de constater que le chlorhydrate de fexofénadine était bien toléré, exception faite de la survenue d'épisodes isolés de diarrhée et de vomissements. On a observé une différence entre les sexes pour ce qui est des concentrations plasmatiques de fexofénadine, les femelles ayant présenté des concentrations plasmatiques plus élevées que les mâles (l'administration d'une dose de 100 mg/kg pendant 15 jours a produit des concentrations plasmatiques de 53 504 et de 12 171 ng/mL, respectivement après 1 heure). L'ASC a révélé des différences semblables entre les sexes.

Lors d'une étude de toxicité orale réalisée pendant 1 mois chez des beagles ayant reçu 90, 300 et 900 mg/kg/jour, en 3 doses, on a constaté la survenue d'épisodes isolés et réversibles de vomissements et de salivation à la dose la plus élevée. On n'a relevé aucune modification liée à la dose quant aux paramètres de l'ECG, au poids corporel, à la consommation de nourriture, aux données hématologiques et biochimiques, aux paramètres d'analyse d'urine, au poids des organes et aux résultats des examens macroscopiques et histopathologiques. Tous les groupes ont présenté une anémie réversible liée au véhicule, y compris le groupe témoin. Une fois de plus, les concentrations plasmatiques du médicament tendaient à être plus élevées chez les femelles que chez les mâles, et à augmenter avec la dose. L'$ASC_{(0 \text{ à } 8 \text{ h})}$ était également supérieure chez les femelles, particulièrement à la dose la plus élevée.

À la suite de l'étude pharmacocinétique de 1 mois réalisée sur la base de l'étude de toxicité chronique de la terfénadine chez des chiens, on a noté que les effets toxiques survenus pendant ces études n'avaient pas été observés lors de l'étude de 1 mois sur le chlorhydrate de fexofénadine (à l'exception de tremblements survenus lors des 2^e et 3^e semaines chez les 3 chiennes traitées) et ce, même si l'exposition à la fexofénadine (ASC et C_{max}) était beaucoup plus élevée lors de cette dernière étude (voir le tableau suivant).

Chlorhydrate de pseudoéphédrine

Des beagles et des chiens bâtards ont été soumis à une étude de toxicité orale subaiguë pendant 39 jours et 30 jours, respectivement. Les 2 médicaments, soit la pseudoéphédrine à libération prolongée dosée à 120 mg et la pseudoéphédrine à libération immédiate ont été administrés à raison de 0, 10, 25 et 50 mg/kg/jour. Les animaux ont reçu quotidiennement 1 dose de 120 mg de pseudoéphédrine à libération prolongée et 2 doses du médicament à libération immédiate. Au départ, on a également utilisé des doses de 100 mg/kg/jour mais, ce schéma thérapeutique ayant entraîné la mort d'un animal dans chaque groupe dès les 2 premiers jours de traitement, on a cessé de l'administrer pour le reste de l'étude.

Tous les chiens présentaient des signes cliniques comparables, et les degrés d'anxiété, de mydriase, de polypnée, d'hyperactivité, de cyanose, de convulsions et de parésie des pattes de derrière qui ont été observés étaient proportionnels à la dose. On a noté une diminution de la consommation de nourriture et du poids corporel également liée à la dose, la plus importante diminution ayant été provoquée par la présentation à libération immédiate. On a observé une baisse légère ou modérée du taux d'hémoglobine et de l'hématocrite à toutes les doses des 2 médicaments. On n'a relevé aucune modification liée à la dose quant aux données biochimiques et aux paramètres d'analyse d'urine.

Des études de toxicité orale subaiguë (30 jours) portant sur la pseudoéphédrine à libération prolongée dosée à 120 mg ont également été réalisées chez des lapins blancs de Nouvelle-Zélande auxquels on a administré des doses orales moyennes de 0, 40, 100 ou 160,5 mg/kg/jour de la présentation de chlorhydrate de d-pseudoéphédrine à libération prolongée. La dose de 160,5 mg/kg/jour a entraîné une myadriase d'intensité variable chez tous les lapins, de l'agitation chez certains d'entre eux et une automutilation de la peau attribuable à une hyperesthésie apparente chez 1 animal. Aucun de ces effets n'a été observé avec les doses de 40 ou de 100 mg/kg/jour. L'administration de la dose la plus élevée a également eu un léger effet préjudiciable sur le poids corporel.

On a noté une nécrose focale du foie chez 2 lapins qui recevaient la dose la plus élevée. Aucune des doses administrées n'a entraîné la mort des animaux traités. Les résultats des études ont indiqué que l'administration de doses orales de 40 ou de 100 mg/kg/jour de pseudoéphédrine à libération prolongée dosée à 120 mg exerce un effet nul chez le lapin.

Toxicité chronique

Chlorhydrate de fexofénadine

On a évalué le risque de carcinogenèse, de toxicité chronique et d'altération des fonctions reproductives lié au traitement par le chlorhydrate de fexofénadine d'après les résultats d'études portant sur la terfénadine qui comprenaient des données pharmacocinétiques faisant état d'une exposition suffisante à la fexofénadine (fondée sur les valeurs de l'ASC).

Chez les rats, la biodisponibilité du chlorhydrate de fexofénadine est extrêmement faible (approximativement 3 %) en raison d'une absorption restreinte du médicament et d'un métabolisme de premier passage élevé. Ainsi, l'administration de terfénadine produit des concentrations générales plus élevées de fexofénadine, son métabolite, que l'administration du chlorhydrate de fexofénadine. Par conséquent, toutes les données de toxicité obtenues chez cette espèce avec la terfénadine décrivent bien le profil toxicologique du chlorhydrate de fexofénadine, compte tenu que l'exposition générale à la fexofénadine lors des études précliniques sur la terfénadine était plus importante après l'administration orale de terfénadine qu'après l'administration orale de chlorhydrate de fexofénadine.

Contrairement aux rats, les chiens ont présenté des concentrations générales de fexofénadine 3 fois plus élevées après l'administration orale de chlorhydrate de fexofénadine qu'après l'administration d'une dose équimolaire de terfénadine. Pendant les études de toxicité réalisées chez les chiens, l'exposition générale à la fexofénadine était 200 fois plus importante que celle à laquelle ont été soumis des humains lors de l'administration de doses biquotidiennes de 60 mg de chlorhydrate de fexofénadine à l'état d'équilibre.

Les conditions expérimentales (doses, véhicule, schéma posologique, etc.) établies pour les études parallèles étaient identiques à celles employées lors des études portant sur la toxicité chronique, la carcinogenèse et l'altération des fonctions reproductives liées au traitement par la terfénadine. Les doses sélectionnées étaient équivalentes à la dose la plus élevée administrée au cours des études initiales sur la terfénadine. Les concentrations générales de fexofénadine, évaluées d'après les

valeurs de l'ASC, étaient de 3 à 26 fois supérieures à celles obtenues chez l'humain après l'administration de doses biquotidiennes de 60 mg de terfénadine, et de 4 à 37 fois supérieures à celles obtenues après l'administration de doses biquotidiennes de 60 mg de chlorhydrate de fexofénadine, selon la dose et l'espèce animale (voir le tableau suivant).

Tableau 7

Exposition à la fexofénadine lors d'études de toxicité chronique liée au traitement par la terfénadine et lien établi avec l'exposition chez l'humain lors de l'administration de doses thérapeutiques de terfénadine et de chlorhydrate de fexofénadine (posologie biquotidienne de 60 mg)

Nouvelles études parallèles	Études initiales sur la terfénadine	Espèce	Biodisponibilité de la fexofénadine	Rapport animal-humain de l'ASC* après l'administration de terfénadine	Rapport animal-humain de l'ASC† après l'administration de chlorhydrate de fexofénadine
80 mg/kg/jour de terfénadine pendant 1 mois (capsules)	Étude de 2 ans : administration par voie orale (capsules)	chien	C_{max} : 4986 ng/mL $ASC_{(0 à 24 h)}$: 46 644 ng/mL·h	12	17
150 mg/kg/jour de terfénadine pendant 1 mois (nourriture)	Étude de carcinogenèse de 18 mois (nourriture)	souris	C_{max} : 689 ng/mL $ASC_{(0 à 24 h)}$: 11 444 ng/mL·h	2,9	4,2
150 mg/kg/jour de terfénadine pendant 1 mois (nourriture)	Étude de carcinogenèse de 2 ans (nourriture)	rat	C_{max} : 675 ng/mL $ASC_{(0 à 24 h)}$: 11 618 ng/mL·h	2,9	4,2
300 mg/kg/jour de terfénadine (gavage)	Étude de tératologie	rat	C_{max} : 946 ng/mL $ASC_{(0 à 24 h)}$: 11 927 ng/mL·h	3,0	4,4
300 mg/kg/jour de terfénadine (gavage)	Étude de tératologie	lapin	C_{max} : 9313 ng/mL $ASC_{(0 à 24 h)}$: 101 631 ng/mL·h	26	37

* D'après une posologie biquotidienne de 60 mg chez l'humain
[C_{max} = 341 ng/mL et $ASC_{(0 à 24 h)}$ = 3944 ng/mL·h (2 fois l'$ASC_{(0 à 12 h)}$ de 1972 ng/mL·h)]
† D'après une posologie biquotidienne de 60 mg de chlorhydrate de fexofénadine chez l'humain
[C_{max} = 299 ng/mL et $ASC_{(0 à 24 h)}$ = 2734 ng/mL·h (2 fois l'$ASC_{(0 à 12 h)}$ de 1367 ng/mL·h)]

Association de terfénadine et de pseudoéphédrine

Tableau 8

Toxicité chronique				
Espèce/ souche	N^bre d'animaux/ groupe	Dose	Voie d'administration/ durée	Résultats
rat Cox (SD)	5 M + 5 F	de 150 à 1 200 mg/kg/jour de pseudoéphédrine seule association de terfénadine et de pseudoéphédrine selon un ratio de 1 : 2 : de 75/150 mg/kg/jour à 600/1 200 mg/kg/jour	voie orale (gavage) dose quotidienne unique pendant 18 à 21 jours	La mortalité et les signes cliniques (perte pondérale, dépression, tremblements, écoulement nasal, salivation excessive) notés chez les rats qui avaient reçu la terfénadine et le chlorhydrate de pseudoéphédrine en association ont également été observés dans les groupes qui avaient reçu des doses équivalentes de chlorhydrate de pseudoéphédrine seule. L'autopsie et les examens histopathologiques des tissus n'ont révélé aucun signe de toxicité sur les organes cibles.
rat Cox (SD)	20 M + 20 F	association de terfénadine et de pseudoéphédrine selon un ratio de 1 : 2 : 0/0, 15/30, 50/100 ou 150/300 mg/kg/jour	voie orale (gavage) dose quotidienne unique pendant 3 mois	Le traitement a été bien toléré, mis à part un faible ralentissement du gain pondéral et de la consommation de nourriture ainsi que l'apparition de légers signes cliniques adrénergiques (salivation excessive, ventre mouillé) et d'une alopécie aux doses de 50/100 mg/kg/jour et plus de terfénadine et de pseudoéphédrine. Ces effets étaient très probablement attribuables à la pseudoéphédrine. On a observé une légère élévation de l'ALT dans le groupe qui recevait les doses de 150/300 mg/kg/jour. L'examen histopathologique n'a révélé aucun effet lié au traitement autre qu'une alopécie mineure.
chien Beagle	3 M + 3 F 4 M + 4 F dans les groupes recevant la dose la plus élevée	association de terfénadine et de pseudoéphédrine selon un ratio de 1 : 2 : 0/0, 2,5/5, 12,5/25 ou 25/50 mg/kg/jour 5 ou 50 mg/kg/jour de pseudoéphédrine seule	voie orale (gavage) dose quotidienne unique pendant 3 mois	L'emploi de doses élevées de terfénadine et de pseudoéphédrine en association (25/50 mg/kg/jour) ou de pseudoéphédrine seule (50 mg/kg/jour) a entraîné la mort de nombreux chiens après l'administration de la première dose par gavage. Bien que l'on ait observé des lésions hémorragiques dans le myocarde de 6 des 7 chiens morts ou sacrifiés, celles-ci ne semblaient pas suffisamment graves pour avoir causé la mort des animaux. Selon toute probabilité, la mort était imputable à une insuffisance cardiaque ou respiratoire (SNC), ou aux deux, causée par le chlorhydrate de pseudoéphédrine. Les chiens qui ont survécu ont toléré le traitement par la terfénadine et la pseudoéphédrine en association (réduit à 20/40 mg/kg/jour) et par la pseudoéphédrine seule (réduit à 40 mg/kg/jour) pendant 3 mois et n'ont présenté que de légers effets adrénergiques (hyperactivité, ataxie, secousses de la tête, polypnée superficielle, mydriase). On n'a observé aucune lésion cardiaque chez ces chiens.

SD : Sprague Dawley

Carcinogénicité

Aucune action carcinogène n'a pu être mise en évidence lorsque des souris et des rats ont été exposés, pendant 18 et 24 mois respectivement, à des doses de fexofénadine multipliant par un facteur de 4 l'ASC correspondant à la concentration thérapeutique chez l'humain (évaluation fondée sur une posologie biquotidienne de 60 mg de chlorhydrate de fexofénadine).

Lors d'une étude sur la toxicité chronique et la carcinogenèse réalisée chez des souris, l'administration de doses de 50 et de 150 mg/kg/jour de terfénadine n'a pas augmenté la formation de tumeurs. On a noté un ralentissement de 5 % du gain pondéral chez les souris qui avaient reçu des doses de 150 mg/kg/jour dans leur nourriture comparativement à celles du groupe témoin, ce qui indique que cette dose s'approchait de la dose maximale tolérée.

Au cours d'une étude du même type réalisée chez des rats, l'administration de doses allant jusqu'à 150 mg/kg/jour dans la nourriture de l'animal pendant 2 ans n'a entraîné aucun effet carcinogène apparent. Les rats ayant reçu des doses de 150 mg/kg/jour ont présenté un ralentissement de 10 % du gain pondéral de même qu'un accroissement du poids relatif du foie comparativement à ceux du groupe témoin.

Reproduction et fertilité

Les données recueillies au cours des segments I, II et III des études de reproduction sur la terfénadine confirment également l'innocuité du chlorhydrate de fexofénadine.

L'administration de doses orales de 50 à 300 mg/kg/jour de terfénadine n'a pas entraîné d'effets embryocides ou tératogènes chez la souris; la terfénadine n'a pas non plus présenté de potentiel tératogène ou provoqué de retard dans le développement fœtal chez le rat.

Au cours d'études de reproduction et de fertilité réalisées chez des rates, on a observé une diminution liée à la dose du nombre d'ovules fécondés implantés et une augmentation, également liée à la dose, des pertes après l'implantation consécutive à l'obtention d'ASC de fexofénadine de valeurs égales ou supérieures à 3 fois la valeur de l'ASC thérapeutique chez l'humain. Ces effets sont survenus après l'administration de doses toxiques aux rates.

Aucun signe de tératogénicité n'a pu être mis en évidence à la suite de l'administration de doses de 0, 30, 100 ou 300 mg/kg/jour de fexofénadine à des lapines.

Association de terfénadine et de pseudoéphédrine

Tableau 9

Espèce/souche	N^{bre} d'animaux/ groupe	Dose	Voie d'administration/ durée	Résultats
rat Cox (SD)	20 F	association de terfénadine et de pseudoéphédrine selon un ratio de 1 : 2 : 0/0, 15/30, 50/100 ou 150/300 mg/kg/jour	voie orale (gavage) dose quotidienne unique du 7^{e} au 18^{e} jour de gestation (1er jour = jour de l'expulsion du bouchon muqueux)	La terfénadine et le chlorhydrate de pseudoéphédrine administrés en association selon un ratio de 1 : 2 à des doses de 0/0, 15/30, 50/100 ou 150/300 mg/kg/jour à des rates gravides pendant l'organogenèse n'a entraîné aucun effet tératogène réel. On a noté des signes de toxicité maternelle dans le groupe qui recevait la dose la plus élevée, soit une réduction de la consommation de nourriture, une diminution du poids corporel ainsi que d'autres signes cliniques. Ces effets ont entraîné une réduction du poids fœtal, un retard de l'ossification et la présence de côtes ondulées chez quelques-uns des fœtus. Ces signes ont été considérés comme les indicateurs d'une toxicité maternelle et fœtale à la dose la plus élevée (150/300 mg/kg/jour), alors que l'administration de doses moins élevées a révélé peu ou pas d'effet toxique attribuable au médicament.
lapin blanc de Nouvelle-Zélande	18 F	association de terfénadine et de pseudoéphédrine selon un ratio de 1 : 2 : 0/0, 10/20, 30/60 ou 100/200 mg/kg/jour	voie orale (gavage) dose quotidienne unique du 7^{e} au 19^{e} jour de gestation (1er jour = jour de l'insémination)	La terfénadine et le chlorhydrate de pseudoéphédrine administrés en association selon un ratio de 1 : 2 à des doses de 0/0, 10/20, 30/60 ou 100/200 mg/kg/jour à des lapines gravides pendant l'organogenèse n'a entraîné aucun effet tératogène apparent. À la dose la plus élevée, on a noté un effet toxique peu important caractérisé par une faible augmentation de la mortalité chez les mères et une légère réduction du poids des fœtus et des portées.

SD : Sprague Dawley

Mutagénicité

Le chlorhydrate de fexofénadine a fait l'objet du test de mutation réverse sur des souches de *Salmonella* et d'*Escherichia coli* cultivées *in vitro* en présence de microsomes de mammifères, du test de mutation de l'enzyme hypoxanthine-guanine-phosphoribosyl transférase sur des cellules d'ovaire de hamster chinois (HGPRT/CHO), ainsi que du test d'aberrations chromosomiques *in vitro* réalisé à partir de lymphocytes de rats. Le produit a obtenu des résultats négatifs lors de tous ces tests, de même que lors du test du micronoyau réalisé *in vivo* à partir de moelle osseuse de souris. Ce dernier test vise à déterminer le risque d'aberration chromosomique et de dysfonctionnement fusorial.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES CHOISIES

1. AGAKI, M., M. MIO, K. MIYOSHI et coll. «Antiallergic effects of terfenadine on immediate type hypersensitivity reactions», Immunopharmacol Immunotoxicol, vol. 9, 1987, p. 257 à 279.

2. BALDESSARINI, R.J. «Drugs and the treatment of psychiatric disorders», dans GOODMAN, H.J., A.G. GILMAN et L.E. LIMBIRD, dir. The Pharmacological Basis of Therapeutics, 9e édition, McGraw-Hill Co, Inc., 1996, p. 440.

3. BERNSTEIN, D., W. SCHOENWETTER, R. NATHAN et coll. «Safety and efficacy of fexofenadine HCI in seasonal allergic rhinitis», J Allergy Clin Immunol, vol. 97, no 1, 3e partie (résumé), 1996.

4. BRATER, D.C., S. KAOJARERN, L.Z. BENET, E.T. LIN, T. LOCKWOOD, R.C. MORRIS, E.J. McSHERRY et K.L. MELMON. «Renal excretion of pseudoephedrine», Clin Pharmacol Ther, vol. 28, no 5, 1980, p. 690 à 694.

5. BURKHART, K.K. «Intraveinous propranolol reverses hypertension after sympathomimetic overdose: Two case reports», Clin Toxicol, vol. 30, no 1, 1992, p. 109 à 114.

6. BYE, C., H.M. HILL, D.T.D. HUGHES et A.W. PECK. «A comparison of plasma levels of L(+) pseudoephedrine following different formulations, and their relation to cardiovascular and subjective effects in man», Eur J Clin Pharmacol, vol. 8, 1975, p. 47 à 53.

7. DAY J., M. BRISCOE, A. WELSH et coll. «Onset of action, efficacy and safety of a single dose of 60 mg and 120 mg fexofenadine HCI for ragweed (RW) allergy using controlled antigen exposure in an environmental exposure unit (EEU)», J Allergy Clin Immunol, vol. 97, no 1, 3e partie (résumé), 1996.

8. DELBEKE, F.T. et M. DEBACKERE. «The influence of diuretics on the excretion and metabolism of doping agents: Part VI. Pseudoephedrine», Biopharm Drug Dispos, vol. 12, no 1, 1991, p. 37 à 48.

9. DICKERSON J., D. PERRIER, M. MAYERSOHN et R. BRESSLER. «Dose tolerance and pharmacokinetic studies of L(+) pseudoephedrine capsules in man», Eur J Clin Pharmacol, vol. 14, 1978, p. 253 à 259.

10. Monographie finale des décongestionnants nasaux en vente libre. Federal Register, 1994, vol. 59, no 162, section 43 386.

11. GRAVES, D.A., M.T. WECKER, M.C. MEYER, A.B. STRAUGHN, L.P. AMSEL, O.N. HINSVARK, A.K. BHARGAVA et K.S. ROTENBERG. «Influence of a standard meal on the absorption of a controlled release pseudoephedrine suspension», Biopharm Drug Dispos, vol. 9, 1988, p. 267 à 272.

12. HAMKE, S., R. LANDIN, W. CHENG et coll. Report K-94-0780-CDS: A placebo-controlled double-blind, randomized parallel study comparing the safety and efficacy of four dosage strengths of MDL 16,455A in the treatment of spring allergies-I. Données internes, Hoechst Marion Roussel Canada Inc.

13. HAMKE, S., R. LANDIN et W. CHENG. Report K-94-0782-CDS: A placebo-controlled, double-blind, randomized, parallel study comparing the safety and efficacy of four dosage strengths of MDL 16,455A in the treatment of spring allergies-II. Données internes, Hoechst Marion Roussel Canada Inc.

14. KUNTZMAN, R.G., I. TSAI, L. BRAND et L.C. MARK. «The influence of urinary pH on the plasma half-life of pseudoephedrine in man and dog and a sensitive assay for its determination in human plasma», Clin Pharmacol Ther, vol. 12, n° 1, 1971, p. 62 à 67.

15. LAI, C.M., R.G. STOLL, Z.M. LOOK et A. YACOBI. «Urinary excretion of chlorpheniramine and pseudoephedrine in humans», J Pharm Sci, vol. 68, n° 10, 1979, p. 1243 à 1246.

16. LO, L.Y., G. LAND et A. BYE. «Sensitive assay for pseudoephedrine and its metabolite, norpseudoephedrine in plasma and urine using gas-liquid chromatography with electron-capture detection», J Chromatog Biomed App, vol. 222, 1981, p. 297 à 302.

17. LUCAROTTI, R.L., J.L. COLAIZZI, H. BARRY III et R.I. POUST. «Enhanced pseudoephedrine absorption by concurrent administration of aluminium hydroxide gel in humans», J Pharm Sci, vol. 61, n° 6, 1972, p. 903 à 905.

18. LUCAS, B.D. Jr, C.Y. PURDY, S.K. SCARIM, S. BENJAMIN, S.R. ABEL et D.E. HILLEMAN. «Terfenadine pharmacokinetics in breast milk in lactating women», Clin Pharmacol Ther, vol. 57, n° 4, 1995, p. 398 à 402.

19. LUCAS, B.D. Jr, C.Y. PURDY, S.K. SCARIM, S. BENJAMIN et M.F. ROBBINS. «Terfenadine breast milk excretion and pharmacokinetics in lactating women», Pharmacotherapy, vol. 12, n° 6, 1992, p. 506.

20. MARIANI, P.J. «Pseudoephedrine-induced hypertensive emergency: Treatment with labetalol», Am J Emerg Med, vol. 4, n° 2, 1986, p. 141 et 142.

21. RAO, N., T. ARUMUGHAM, M. MOSIER et coll. Report K-95-0171-DS: Effect of erythromycin on the pharmacokinetics of MDL 16,455A. Données internes, Hoechst Marion Roussel Canada Inc.

22. RUCKH, S., S. HAMKE, E. RILEY et coll. Report K-95-0005-CDS: A double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel study comparing the efficacy and safety of three dosage strengths of MDL 16,455A (60, 120 and 240 mg bid) in the treatment of fall allergies. Données internes, Hoechst Marion Roussel Canada Inc.

23. RUCKH, S., S. HAMKE, E. RILEY et coll. Report K-95-0007-CDS: A double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel study comparing the efficacy and safety of three dosage strengths of MDL 16,455A (40, 60 and 120 mg bid) in the treatment of fall allergies. Données internes, Hoechst Marion Roussel Canada Inc.

24. RUSSELL, T., T. ARUMUGHAM, M. MOSIER et coll. Report K-95-0128-DS: Effect of ketoconazole on the pharmacokinetics of MDL 16,455A. Données internes, Hoechst Marion Roussel Canada Inc.

25. RUSSELL, T., G. BURGESS, R. DONAHUE et coll. Report K-94-0776-CDS: Multiple dose study of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of terfernadine and its major metabolite. Données internes, Hoechst Marion Roussel Canada Inc.

26. SACLARIDES, T.J., S.M. JAKATE, J.S. COON et coll. «Variable expression of p-glycoprotein in normal, inflamed and dysplastic areas in ulcerative colitis», Dis Colon Rectum, vol. 35, n° 8, 1992, p. 747 à 752.

27. SAITOH H. et B. AUNGST. «Possible involvement of multiple p-glycoprotein-mediated efflux systems in the transport of verapamil and other organic cations across rat intestine», Pharm Res, vol. 12, n° 9, 1995, p. 1304 à 1310.

28. SICA, D.A. et T.J. COMSTOCK. «Case Report: Pseudoephedrine accumulation in renal failure», Am J Med Sci, vol. 298, n° 4, 1989, p. 261 à 263.

29. SIMONS, F.E.R. et K.J. SIMONS. «Second-generation H_1-receptor antagonists», Ann Allergy, vol. 66, 1991, p. 5 à 19.

30. TASAKA, K., M. MIO et O. OKAMOTO. «Intracellular calcium release induced by histamine releasers and its inhibition by some antiallergic drugs», Ann Allergy, vol. 56, 1986, p. 464 à 469.

31. TINKELMAN D., C. FALLIERS, E. BRONSKY et coll. «Efficacy and safety of fexofenadine HCI in fall seasonal allergic rhinitis», J Allergy Clin Immunol, vol. 97, n° 1, 3e partie (résumé), 1996.

32. WECKER, M.T., D.A. GRAVES, L.P. AMSEL, O.N. HINSVARK et K.S. ROTENBERG. «Influence of a standard meal on the absorption of controlled-release pseudoephedrine capsules», J Pharm Sci, vol. 76, n° 1, 1987, p. 29 à 31.

33. WILLIAMS, B.O., S.H.T. LIAO, A.A. LAI, J.D. ARNOLD, J.G. PERKINS, M.R. BLUM et J.W.A. FINDLAY. «Bioavailability of pseudoephedrine and triprolidine from combination and single-ingredient products», Clin Pharm, vol. 3, 1984, p. 638 à 643.

34. WOOSLEY R.L., Y. CHEN, J.P. FREIMAN et R.A. GILLIS. «Mechanism of the cardiotoxic actions of terfenadine», JAMA, vol. 269, n° 12, 1993, p. 1532 à 1536.

35. Monographie canadienne approuvée de Claritin®Extra en comprimés (16 avril 1997).

36. Monographie canadienne approuvée d'Allegra® en comprimés (2 juin 1997).

37. Monographie canadienne approuvée des comprimés Eltor® dosés à 120 mg.